

(19) Országkód:

HU**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG****MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL****SZABADALMI
LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

211 910 A9

- (21) A kérelem ügyszám: P/P 00568
 (22) A bejelentés napja: 1995. 06. 29.
 (30) Elsőbbségi adatok:
 89/09209 1989. 04. 22. GB
 89/24323 1989. 10. 28. GB

Az alapul szolgáló szabadalom
 száma: 2 230 781 országkódja: GB
 Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
 az oltalmi idő számítása szempontjából
 figyelembe veendő kezdő napja: 1990. 04. 20.
 Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(51) Int. Cl.⁶**C 07 D 295/10**

A 61 K 31/495

C 07 D 401/12

C 07 D 403/04

C 07 D 405/12

C 07 D 417/12

(72) Feltaláló:

Cliffe, Ian Anthony, Slough, Berkshire (GB)

(73) Szabadalmaz:

John Wyeth and Brother Ltd., Maidenhead,
Berkshire (GB)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Piperazinszármazékok

Az átmeneti oltalom az 1-8. és 13-15. igénypontokra vonatkozik.

HU 211 910 A9

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiag elfogadható savaddíciós sóik képezik – a képletben

n jelentése 1 vagy 2,

R jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,

R¹ jelentése arilcsoport vagy nitrogént tartalmazó heteroaril-csoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,

R³ jelentése arilcsoport, 4–8 szénatomos alkilcsoport vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport,

X jelentése $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^9$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{COR}^6$, $-\text{OCONHR}^{11}$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{CONHR}^6$, $-\text{CONHNHR}^6$, $-\text{CONHOR}^6$, (a) vagy (b) képletű csoport, mely képletekben

R⁴ és R⁵ jelentése azonosan hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,

R⁶ jelentése $-\text{CHR}^7\text{R}^8$ csoport, 3–12 szénatomos cikloalkilcsoport vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, ahol R⁷ és R⁸ azonosan hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,

R⁹ jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos alkilcsoport, amely tercier-alkilcsoporttól eltérő, 3–12 szénatomos cikloalkil-, cikloalkil-(kis szénatomszámú alkil)-, aril-, aril-(kis szénatomszámú alkil)- vagy 8-azaspiro[4,5]deka-7,9-dion-8-il-(kis szénatomszámú alkil)-csoport (azaz a feltétellel, hogy amikor R³ jelentése aril- vagy aralkilcsoport, R⁹ orto pozícióban halogénatommal, nitro-, trifluor-alkil-, cianocsoporttal, szulfonsavval, szulfonamido-, karboxi-, karbalkoxi-, karboxil-anilino- vagy 4-karboxilamino-benzoszulfonamido-csoporttal szubsztituált fenilcsoporttól eltérő, és mikor R⁹ jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, R⁵ hidrogénatom vagy primer vagy szekunder kis szénatomszámú alkilcsoport

vagy R⁵ és R⁹ együtt a közbezárt nitrogénatommal azetidino-, pirrolidino-, piperidino-, hexahidroazepino-, morfolino- vagy piperazino-gyűrűt alkot, melyek adott esetben kis szénatomszámú alkil-, aril- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoporttal szubsztituáltak,

R¹⁰ jelentése 3–12 szénatomos cikloalkil- vagy 2,3-dihidro[1,4]benzodioxinil-csoport, melyek adott esetben kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal szubsztituáltak vagy amikor R³ jelentése egy 4–8 szénatomos alkilcsoport, R¹⁰ arilcsoport is lehet,

R¹¹ jelentése 3–12 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport,

R¹² és R¹³ azonosan kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy a közbezárt szénatommal együtt egy 4–6 szénatomos cikloalkilcsoportot alkotnak,

R¹⁴ jelentése hidrogén-, halogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú alkoxicsoport, és

Y jelentése CO- vagy SO₂- azzal a további megkötéssel, hogy

(a) n jelentése 1, ha X jelentése $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{CONH}_2$ vagy $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, R² hidrogén és R³ arilcsoport, és

(b) ha n jelentése 1 és R¹ pirimidinil, akkor X $-\text{NR}^4\text{COCHR}^7\text{R}^8$ csoporttól eltérő,

A kis szénatomszámú kifejezés alatt olyan gyököket értünk, amelyek 1–6 szénatomot tartalmaznak. Ezek a gyökök előnyösen 1–4 szénatomot tartalmaznak. A kis szénatomszámú alkilcsoportra példaként említjük a következőket: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izo-butil-, terc-butil-, pentil- és izo-pentilcsoport.

Amikor R³ jelentése 4–8 szénatomos alkilcsoport, akkor ez jelenthet egyenes vagy elágazó csoportot is; előnyös jelentés a tercier-butil-csoport. R³ előnyösen egy arilcsoportot jelent.

Az „arilcsoport” kifejezés alatt 6–12 szénatomos aromás gyököket értünk (például fenil-, naftilcsoport), amelyek egy vagy több a gyógyszervegyészetben általánosan alkalmazott szubsztituenssel helyettesítettek. Ilyen szubsztituensek lehetnek a következők: kis szénatomszámú alkoxicsoport, halogénatom, trifluor-metil-, nitro-, karbalkoxi-, karboxamido-, ciano-, amino-, (kis szénatomszámú alkil)-amino- és di(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoport.

Az aril-(kis szénatomszámú alkil)- és aril-(kis szénatomszámú alkoxi)-csoportokra példa a benzil- és a benziloxicsoport, amelyeknél a fenilcsoport a fentiek szerint szubsztituált is lehet.

A „nitrogéntartalmú heteroaril-csoport”-on olyan aromás gyűrűt értünk, amely egy vagy több nitrogénatomot tartalmaz heteroatomként (például piridinil-, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport). Ezek a csoportok adott esetben egy vagy több kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxicsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-, amino-, (kis szénatomszámú alkil)-amino- vagy di(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoporttal szubsztituáltak. A heteroaril-csoport előnyösen monociklusos.

Előnyösen azok a vegyületek, amelyekben

n jelentése 1,

R¹ jelentése arilcsoport, különösen előnyös, ha kívánt esetben szubsztituált fenilcsoport, mint például o-metoxi-fenil-csoport,

R jelentése hidrogénatom,

R² jelentése hidrogénatom,

R³ jelentése arilcsoport, különösen előnyös, ha szubsztituált fenilcsoport,

X jelentése $-\text{CO}_2\text{R}^6$ képletű csoport vagy egy $-\text{CONR}^5\text{R}^9$ képletű amidcsoport, különösen előnyös, amikor az $-\text{NR}^5\text{R}^9$ csoport egy ciklusos csoportot, mint például piperidino- vagy hexahidroazepino-csoportot jelent.

A találmány szerinti vegyületek számos, a technika állása szerinti ismert eljárással lehet előállítani ismert kiindulási anyagokból, avagy ismert módon előállítható kiindulási anyagokból.

Az egyik eljárásváltozat szerint olyan (I) általános

képletű amidok előállítására esetén, amelyeknél X jelentése $-\text{CONR}^5\text{R}^9$ csoport, egy (II) általános képletű amint egy (III) általános képletű savval vagy annak acilező származékával reagáltatunk (a képletben R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^9 és n jelentése a fentiekben megadott). Az acilezett származékok magukban foglalják a savhalogenideket (például savkloridot), azidokat, anhidrideket, imidazolidet (lásd például karbonil-diimidazolból kapott származék), aktivált észtereket vagy O-acil-karbamid-származékokat, melyeket egy karbodiimidból, mint például dialkil-karbodiimidból, előnyösen diciklohexil-karbodiimidból kapunk. Az amin savval történő acilezését előnyösen egy kapcsoló reagens, mint például egy 1,1'-karbonil-diimidazol diizo-butil-klórformiát vagy difenil-foszfinil-klorid jelenlétében végezzük. A (III) általános képletű vegyületek szintén újak.

A fordított amidok, azaz azok az (I) általános képletű vegyületek, melyeknél X jelentése $-\text{NR}^4\text{COR}^6$ a fentiekhez hasonló módon állíthatók elő egy (XII) általános képletű piperazin-alkil-amin-származéknak egy R^6COOH képletű savval vagy annak egy acilező származékával történő reagálásával – a képletekben alkalmazott jelölések a fentiekben megadottak.

Hasonló módon állíthatók elő azon (I) általános képletű vegyületek, melyekben X jelentése (a) vagy (b) képletű csoport úgy, hogy egy (XIII) általános képletű amint egy (XIV) vagy (XV) általános képletű anhidriddel vagy egy (XVI) általános képletű savval reagáltatunk – képletekben alkalmazott jelölések a fentiekben megadottak.

Azon (I) általános képletű vegyületek, melyeknél X jelentése $-\text{CO}_2\text{R}^6$ csoport, úgy állíthatók elő hogy egy (III) általános képletű savat egy R^6OH képletű alkohollal észterezünk – az alkalmazott jelölések jelentése a fentiekben megadott.

A fordított észterek, vagyis azok az (I) általános képletű vegyületek, vagyis azok az (I) általános képletű vegyületek, melyeknél X jelentése $-\text{OCOR}^{10}$ képletű csoport úgy, hogy egy (XVII) általános képletű piperazin-alkoholt egy R^{10}COOH általános képletű savval észterezünk – a képletekben R , R^1 , R^2 , R^3 , n és R^{10} jelentése a fentiekben megadott.

Mind a két fenti típusú észterezés önmagában ismert eljárásokkal végrehajtható. Például egy savhalogenidet reagáltathatunk egy megfelelő alkohollal.

A karbamidvegyületek, azaz olyan (I) általános képletű vegyületek, melyeknél X jelentése $-\text{NR}^4\text{CONHR}^6$ csoport, illetve karbamátok, azaz olyan (I) általános képletű vegyületek, melyekben X jelentése $-\text{O.CO.NHR}^{11}$ csoport úgy, hogy egy (XVII) általános képletű piperazinil-alkoholt – a képletben R , R^1 , R^2 , R^3 , n , R^4 , R^6 és R^{11} jelentése a fentiekben megadott, vagy egy (XII) általános képletű piperazinil-alkil-amint – a képletben R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 jelentése a fentiekben megadott – megfelelő izocianáttal reagáltatunk. A fenti g) eljárás szerint állíthatók elő a fordított karbamátok, vagyis azok az (I) általános képletű vegyületek, melyeknél X jelentése $-\text{NHCO}_2\text{R}^6$ képletű csoport úgy, hogy a fentiekhez hasonló módon egy

(XVIII) általános képletű piperazin-izocianát-származékokat és egy R^6OH általános képletű alkoholt reagáltatunk – a képletekben R , R^1 , R^2 , R^3 , n és R^6 jelentése a fentiekben megadott –, illetve úgy, hogy egy (XIII) általános képletű amint egy R^6OCOR^6 képletű vegyülettel reagáltatunk – ez utóbbi képletekben R , R^1 , R^2 , R^3 , n és R^6 jelentése a fentiekben megadott, és Hal jelentése halogénatom, például klóratom.

A hidroxilamin vegyületek, azaz azok az (I) általános képletű vegyületek, melyeknél X jelentése CONHOR^6 csoport, úgy, hogy egy (III) általános képletű savat egy NH_2OR^6 képletű hidroxilammal reagáltatunk.

A hidrazid vegyületeket, azaz azokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyeknél X jelentése $-\text{CONHNHR}^6$, úgy állíthatók elő, hogy egy (III) általános képletű savat egy NH_2NHR^6 képletű hidraziddal reagáltatunk – a képletekben R , R^1 , R^2 , R^3 , n és R^6 jelentése a fentiekben megadott.

A fenti eljárás egy alternatív reakcióutat ad meg a találmány szerinti vegyületek előállítására. Eszerint egy (IV) általános képletű piperazin-származékokat egy olyan alkilálószerrel reagáltatjuk, melynek segítségével az (V) általános képletű csoport kialakítható – a képletekben R , R^1 , R^2 , R^3 , n és X jelentése a fentiekben megadott.

Alkilálószerként alkalmazhatunk például egy (VI) általános képletű vegyületet – a képletben R^2 , R^3 és X jelentése a fentiekben megadott, és Z jelentése egy kilépő csoport, mint például halogénatom vagy egy alkil- vagy egy aril-szulfoniloxi-csoport.

Másik alkilálószerként alkalmazhatunk egy (VII) általános képletű telítetlen vegyületet – a képletben R^3 és X jelentése a fentiekben megadott. A (VII) általános képletű vegyületet és a (IV) általános képletű piperazin-származékokat egy Michael-típusú reakció segítségével ragáltatjuk. A reakciót emelt hőmérsékleten egy alkohol jelenlétében hajthatjuk végre. Amikor X jelentése egy $-\text{CONR}^5\text{R}^9$ csoport, akkor a reakciót kis mennyiségű savkatalizátor jelenlétében hajthatjuk végre.

A fentiekben leírt reakció kiindulási anyagait önmagában ismert eljárásokkal állíthatjuk elő. Például bizonyos (III) általános képletű savakat előállíthatunk egy olyan Michael-féle reakcióban, ahol egy (VIII) általános képletű savat és egy (IV) általános képletű piperazin-származékokat reagáltatunk a fentiekben leírt Michael-féle reakció körülményei között. A (VII) általános képletű telítetlen vegyületeket előállíthatjuk (VI-II) általános képletű vegyületek önmagában ismert amidálásával és észterezésével. Egy előnyös savat egy kapcsoló reagens jelenlétében, mint például izobutil-klór-formiát jelenlétében reagáltatjuk az aminnal, vagy a sav észterezése esetén az alkohollal történő reagáltatást 2-klór-1-metil-piridin-jodid jelenlétében végzik. A (VIII) általános képletű savakat önmagában ismert eljárásokkal állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű amidvegyületeket, melyekben X jelentése $-\text{CONHR}^5\text{R}^9$, és R^5 jelentése hidrogénatom és R^9 jelentése egy sze-

kunder kis szénatomszámú alkilcsoport úgy, hogy egy (IX) általános képletű nitrilt úgynevezett Ritter-reakció szerint egy szekunder alkohollal reagáltatunk savas körülmények között. A (IX) általános képletű nitrilt alávethetjük hidrolízisnek, és így egy (I) általános képletű amidot kapunk, melynél X jelentése CONH_2 -csoport. A nitrilt tovább hidrolizálva a (III) általános képletű savakhoz jutunk el, melyeket a fentiekben megadott eljárásokkal (I) általános képletű vegyületekké alakíthatunk. A (IX) általános képletű nitrileket önmagában ismert eljárásokkal állíthatjuk elő, mint például úgy, hogy egy $\text{CH}_2=\text{CR}_3\text{CN}$ képletű telítetlen nitrilt egy (IV) általános képletű piperazinnal Michael-féle reakcióba visszük, vagy egy (X) általános képletű ketont p-toluol-szulfonil-izocianiddal reagáltatunk.

Egy további eljárás azon (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyeknél X jelentése $-\text{CONHR}^9$ csoport, amikor egy (XI) általános képletű kéntartalmú vegyületet kéntelenítünk (deszulfurizálunk) – a képletekben R , R^1 és R^9 jelentése a fentiekben megadott és R^3 jelentése arilcsoport.

A kéntelenítést nikkel katalizátor jelenlétében végezhetjük. A (XI) általános képletű vegyületeket Willgerodt-reakcióval állíthatjuk elő, ahol egy $\text{CH}_3\text{CO}.\text{R}^3$ általános képletű aril-alkil-ketont kénnel és egy (IV) általános képletű piperazin-származékkal reagáltatunk, majd a kapott tioamidot bázissal és egy R^9NCO általános képletű izocianáttal kezeljük.

A fentiekben leírt eljárásokkal a végterméket megkaphatjuk szabad bázis vagy savaddíciós só formájában. Amennyiben a kapott vegyület savaddíciós só, akkor a szabad bázist megkaphatjuk a savaddíciós sót tartalmazó oldat lúgosításával. Fordítva, amennyiben a termék szabad bázis, akkor a savaddíciós sót, előnyösen gyógyszerileg elfogadható savaddíciós sót, előnyösen gyógyszerileg elfogadható savaddíciós sót előállíthatjuk a szabad bázisnak egy megfelelő szerves oldószerben készült oldatának egy savoldattal történő kezelésével. Ezt a reakciót a bázis formájú vegyületeknek savaddíciós sóvá való alakításánál alkalmazott szokásos eljárások szerint hajtjuk végre.

Savaddíciós sókra példák szervesen, illetve szerves savakkal alkotott sók, mint például a kénsavval, hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, foszforsavval, fumársavval, maleinsavval, citromsavval, ecetsavval, savval, metánszulfonsavval, p-toluol-szulfonsavval, oxálsavval és

A találmány szerinti vegyületek egy vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmazhatnak, azaz a vegyületek különféle sztereoizomer formákban létezhetnek. A vegyületek létezhetnek például racémátokként vagy optikailag aktív formákban. Az optikailag aktív formákat megkaphatjuk racémátok rezolválásával vagy aszimmetrikus szintézissel.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai aktivitást fejtenek ki. Elsősorban a központi idegrendszerre hatnak az 5-HT receptorokhoz való kötődés révén. Farmakológiai kísérletek során kimutattuk, hogy a vegyületek különösen az 5-HT_{1A} receptorokhoz kötődnek. Általában a vegyületek szelektíven kötődnek az

5-HT_{1A} receptorokhoz, azaz sokkal nagyobb mértékben, mint más receptorokhoz, mint például α_1 és D_2 receptorokhoz. Számos vegyület 5-HT_{1A} antagonistá aktivitást mutatott a farmakológiai kísérletekben. A farmakológiai kísérletek azt mutatták, hogy a vegyületek úgynevezett CNS rendellenességek, mint például emlődöknél, különösen embernél jelentkező szorongás ellen hatásosak. A fenti vegyületek szintén alkalmazhatók antidepresszánsként, illetve magas vérnyomás elleni szerként, illetve alkalmasak az alvási-ébredési ciklus, viselkedésformák és/vagy szexuális funkciók szabályozására.

A vegyületek 5-HT_{1A} receptorhoz való kötődési aktivitását patkány hippocampalis membrán homogenizátumon vizsgáltuk a B. S. Alexander és M. D. Wood által leírt eljárással (J. Pharm. Pharmacol., 1988., 40, 888-891). Az eredményeket az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

Példaszám szerinti vegyület	IC_{50} (nM)
6.	127
8.	45
19.	24
21.	49
22.	45
23.	59
24.	75
26.	46
29.	25
31.	28
32.	21
33.	8
34.	9
35.	16,5
37.	45
39.	22
40.	78
42.	88
43.	37

A D_2 receptor helyekhez (A. A. Hancóck és munkatársai, Mol. Pharmacol., 1984., 26, 439. szakirodalmi helyen leírt eljárás szerint mérve), és az α_1 helyekhez való aktivitást (A. L. Morrow és munkatársai, Mol. Pharmacol., 1986., 29, 321) a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat

Példaszám szerinti vegyület	D_2 helyhez való affinitás IC_{50} (nmol)	α_1 helyhez való affinitás IC_{50} (nmol)
19.	6290	976
21.		1200
22.		1230

Példaszám szerinti vegyület	D ₂ helyhez való affinitás IC ₅₀ (nmol)	α ₁ helyhez való affinitás IC ₅₀ (nmol)
24.		>10 ⁴
26.		1090
29.		1140
32.	>10 000	851
37.		7310
42.		2850
43.		988

A vegyületeket 5-HT_{1A} receptor antagonistá hatás szempontjából is vizsgáltuk. A kísérletben 5-karboxamido-triptaminnal szembeni antagonistá hatást vizsgáltunk tengerimalac ileumban in vitro körülmények között (Fozard és munkatársai, Br. J. Pharmac. 1985., 86, 601P cikkben leírtak alapján jártunk el). Az eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat

Példaszám szerinti vegyület	pA ₂
19.	6,9
21.	6,9
23.	7,0
26.	6,8
31.	7,4
32.	6,8
37.	7,6
43.	6,9

A találmány tárgyát képezik továbbá gyógyászati készítmények, amelyek a találmány szerinti vegyületeket vagy gyógyászatiilag elfogadható sóit gyógyszerkészítésnél szokásosan alkalmazott hordozóanyagokkal együtt tartalmazzák. Bármilyen, a technika állásából ismert hordozót alkalmazhatunk a gyógyászati készítmény előállításakor. Egy ilyen készítményben a hordozó általában szilárd vagy folyékony, vagy szilárd és folyékony hordozó keveréke.

A készítmények szilárd kialakítási formája magában foglalja a porokat, granulátumokat, tablettákat, kapszulákat (például kemény és lágyzselatin kapszulák), végbélkúpokat és pesszáriumokat. A szilárd hordozó például lehet egy vagy több olyan anyag, amely ízesítő, kenő, oldódást elősegítő, szuszpendáló, töltő, lenyelhetőséget, tömörítést elősegítő, kötő- vagy tablettázást elősegítő anyagként viselkedik, illetve lehet egy bevonatot eredményező anyag is.

Tabletták esetén a hatóanyagot olyan megfelelő mennyiségű hordozóval keverjük össze, amely rendelkezik a szükséges tömörítési tulajdonságokkal. Tablettát a kívánt formájúra és méretűre préseljük. A porok és tabletták előnyösen maximálisan 90%, például 0,03–99%, még előnyösebben 1–80% hatóanyagot tartalmaznak. A megfelelő szilárd hordozóanyagok maguk-

ba foglalják például az alábbi anyagokat: kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, talkum, cukrok, laktóz, dextrin, keményítő, zselatin, cellulóz, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, polivinil-pirrolidin, alacsony olvadáspontú viaszok és ioncserélő gyanták.

A készítmény kifejezés magába szándékozik foglalni azokat a formulálási példákat, amikor hatóanyag egy bevonóanyaggal, mint hordozóanyaggal alkotja a kapszulát, amelyben a hatóanyagot (más hordozóval együtt vagy anélkül) körülveszi a hordozó, és így alakul ki a képződmény. Hasonlóan az ostyákkal ellátott készítmények is előállíthatók a találmány szerinti eljárással.

A folyékony formájú készítmények magukba foglalják például az oldatokat, szuszpenziókat, emulziókat, szirupokat, elixíreket és nyomás alatti készítményeket. A hatóanyagot például oldhatjuk vagy szuszpendálhatjuk egy gyógyászatiilag elfogadható folyékony hordozóban, amely lehet víz, szerves oldószer, e kettő keveréke vagy gyógyászatiilag elfogadható olaj vagy zsír. A folyékony hordozó tartalmazhat más gyógyászatiilag elfogadott adalékanyagot, mint például oldódást elősegítő, emulzióképző, puffer, tartósító, édesítő, ízesítő, szuszpendáló, sűrítő, színező, viszkozitást szabályozó, stabilizáló vagy ozmotikus nyomást szabályozó anyagot. Az orális és parenterális adagolásra megfelelő folyékony hordozókra példa a víz (előnyösen a fenti adalékanyagokat tartalmazva, például cellulózzármazékot, előnyösen nátrium-karboximetil-cellulóz oldatot), alkohol (például glicerol vagy glikolok) és ezek származékai, olajok (például. frakcionált kókuszolaj és földimogyoróolaj).

Parenterális adagolás esetén a hordozó szintén lehet egy olajjal képzett észter, mint például etil-oleát és izopropil-mirisztát. Parenterális adagolás esetén a steril folyékony hordozókat steril folyékony készítményekben alkalmazzuk.

Folyékony gyógyászati készítményeket, melyek steril oldatok vagy szuszpenziók, alkalmazhatjuk például intramuszkulárisan, intraperitoneálisan vagy szubkután injekció formájában. A steril oldatokat szintén beadhatjuk intravénásan. Amikor a vegyület orális aktivitással rendelkezik, akkor orálisan beadhatjuk akár folyékony, akár szilárd kompozíció formájában.

A gyógyászati készítményeket előnyösen egységes dozizációs formában, így például tablettaként vagy kapszulaként, alkalmazzuk. Ilyen esetekben a készítmény a hatóanyagot megfelelő mennyiségben tartalmazó egységekre van felosztva. A dozizációs forma töltött fecskendő vagy tömlő, melyek folyadékot tartalmaznak.

A dozizációs egység lehet például egy kapszula vagy egy tablettá önmagában, vagy lehet ezeknek megfelelő számú darabját tartalmazó kiszerelési forma. A készítmények dozizációs egységében az aktív alkotó mennyisége 0,5 mg vagy az alatti értéktől 750 mg vagy a fölötti értékre állítható be a hatóanyag aktivitása és a felhasználási szükséglet függvényeként.

A következő 5–58. példák segítségével illusztráljuk a találmányt. Az 1–4. példák a találmány szerinti ve-

gyületek előállításánál felhasználható intermedierek előállítását ismertetik.

1. Példa

α -[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-benzol-ecetsav

22,0 g (0,118 mól) 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin és 174 g (0,118 mól) atropasav (alfa-fenil-akrilsav) etanolban (300 ml) oldatát visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 18 órán át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és vákuumban bepároljuk. A szilárd anyagot acetonnal eldörzsöljük (3×100 ml) és így kapjuk a termék első adagját (13,8 g) fehér kristályok formájában. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a kapott olajat 1 hónapon át kristályosodni hagyjuk. A kapott szilárd anyagot acetonnal eldörzsöljük (200 ml). 9,01 g fehér kristályok formájában kapjuk meg a termék második adagját hemihidrátként.

Op.: 160–163 °C

Elemanalízis a $C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:
számított: C% = 68,6; H% = 7,2; N% = 8,0;
talált: C% = 68,4; H% = 7,2; N% = 7,9.

2. Példa

2-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-3-benzol-propionsav

2-(fenil-metil)-propionsav (Mannich és Ganz, Chem. Ber., 1922., 55. 3486) (2,00 g, 12,35 mmol) és 2,37 g (12,35 mmol) 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin 25 ml propanolban készült oldatát visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 18 órán át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot acetonnal és éterben eldörzsöljük. 0,80 g terméket kapunk színtelen por formájában.

Op.: 155–158 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{26}N_2O_3$ képlet alapján:
számított: C% = 71,2; H% = 7,3; N% = 7,9;
talált: C% = 71,6; H% = 7,4; N% = 7,6.

3. Példa

2-Fenil-N-(fenil-metil)-propén-amid

10,3 g (69,5 mmol) atropasav 100 ml száraz tetrahidrofuránban készült kevert oldatát nitrogén atmoszférában 7,7 ml (70,0 mmol) N-metil-morfolinnal kezeljük, majd az elegyet lehűtjük –10 °C-ra, ize-butil-klórformiátot (9 ml, 69,4 mmol) csepegtetünk hozzá, majd 7,6 ml (69,6 mmol) benzil-aminot csepegtetünk hozzá, szobahőmérsékletre melegítjük, majd ezen a hőmérsékleten tartjuk 1 órán át, szűrjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott sárga olajat éterben (100 ml) oldjuk. Az oldatot 0,1 mól/literes sósavoldattal (200 ml), sós vízzel (100 ml), 0,1 mól/literes nátrium-hidroxid-oldattal (100 ml), majd sós vízzel (100 ml) mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Sárga folyékony anyagot kapunk. Kromatográfiás tisztítást követően (szilikagél; di-ize-propil-éter) kapunk 7,3 g terméket fehér kristályok formájában.

Op.: 84–86 °C (di-ize-propil-éterből történő átkristályosítás után).

Elemanalízis a $C_{16}H_{15}NO$ képlet alapján:

számított: C% = 81,0; H% = 6,4; N% = 5,9;
talált: C% = 80,8; H% = 6,3; N% = 5,7;

4. Példa

N-Ciklohexil-2-fenil-propén-amid

Ezt a vegyületet 10,48 g (70,8 mmol) atropasavból, 7,8 ml (70,9 mmol) N-metil-morfolinból, 9,2 ml (70,9 mmol) ize-butil-klórformiátból és 8,1 ml (70,7 mmol) ciklohexil-aminból állítjuk elő a 3. példában leírtak szerint. A nyersterméket ciklohexánból átkristályosítva 4,69 g terméket kapunk fehér kristályok formájában.

Op.: 131–133 °C.

Elemanalízis a $C_{15}H_{19}NO$ képlet alapján:

15 számított: C% = 78,6; H% = 8,35; N% = 6,1;
talált: C% = 78,7; H% = 8,8; N% = 5,95.

5. Példa

Propil-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-2-fenil-propán-óat

2,11 g (14,3 mmol) atropasav és 1,51 ml (14,2 mmol) ciklohexanol 40 ml etil-acetátban készült kevert oldathoz 3,27 g (15,8 mmol) N,N'-diciklohexil-karbo-diimidet csepegtetünk 2–5 °C-on, majd szobahőmérsékletre melegítjük, szűrjük és vákuumban bepároljuk. Sárga olajat kapunk.

A kapott olaj propanolban (20 ml) készült oldatát visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 1 napon át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, vákuumban bepároljuk, majd a kapott terméket kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél; éter-hexán = 1:3, és szilikagél; di-ize-propil-éter). 1,1 g szabad bázis formájú terméket kapunk olajként.

35 Ismert módon végrehajtott sóképzéssel 0,95 g hidrogén-klór-óat sót kapunk.

Op.: 200–204 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{30}N_2O_3 \cdot 2HCl$ képlet alapján:
számított: C% = 60,7; H% = 7,1; N% = 6,15;
talált: C% = 60,9; H% = 7,25; N% = 6,3.

40

6. Példa

3-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]-2-fenil-N-fenil-propán-amid

Az 1. példa szerinti termék (1,102 g, 3,2 mmol) diklór-metánban (50 ml) készült oldatát 1,1'-karbonil-diimidazollal (0,58 g, 3,6 mmol) kezeljük, 1 órán át keverjük, majd anilinnel (0,4 ml, 4,4 mmol) kezeljük, 18 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk, és a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél; di-ize-propil-éter – éter). A habot forró propán-2-olban (10 ml) oldjuk, majd az oldatot éteres hidrogén-klór-óat savanyítjuk. Vákuumban történő bepárlást követően üvegszerű anyagot kapunk, amelyet éterben történő eldörzsöléssel kristályosítunk. 0,897 g terméket kapunk dihidrogén-klór-óat $4H_2O$ -só formájában.

Op.: 250–255 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{26}H_{29}N_3O_2 \cdot 4H_2O$ képlet alapján:
számított: C% = 63,35; H% = 6,4; N% = 8,5;
60 talált: C% = 63,4; H% = 6,8; N% = 8,5.

7-21. példa

A 4. táblázatban szereplő 3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propán-amid-származékokat a 6.

példában leírtak szerint állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a táblázatban jelzett amin reagenst alkalmazzuk az anilin helyett.

4. táblázat
3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propán-amidok

Példa száma	Amin reagens	Amid termék	Képlet	Elemanalízis talált (számított)			Op. (°C)
				C	H	N	
7.	NH ₃ -THF	amid	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₂ 2HCl	58,05 (58,25)	6,7 (6,6)	10,2 (10,2)	194-195
8.	MeNH ₂ - EtOH (33 t%)	metil-amid	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₂ 2HCl/3/4H ₂ O	57,6 (57,3)	7,15 (7,0)	9,2 (9,55)	203-205
9.	EtNH ₂ -EtOH (33 t%)	etil-amid	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂ 2HCl/1/4H ₂ O	59,4 (59,4)	7,2 (7,1)	9,5 (9,4)	204-206
10.	PrNH ₂	propil-amid	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ 2HCl	60,6 (60,8)	7,6 (7,3)	9,7 (9,25)	213-215
11.	BuNH ₂	butil-amid	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ 2HCl	61,6 (61,5)	7,8 (7,5)	9,2 (9,0)	199-200
12.	izo-PrNH ₂	izo-propil-amid	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ 2HCl	60,55 (60,8)	7,6 (7,3)	9,6 (9,25)	221-224
13.	izo-BuNH ₂	izo-butil-amid	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ 2HCl	61,4 (61,5)	7,7 (7,5)	9,0 (9,0)	202-203
14.	C ₃ H ₅ CH ₂ NH ₂	ciklopropil- metil-amid	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂ 2HCl	61,9 (61,8)	7,0 (7,1)	8,7 (9,0)	200-202
15.	t-BuCH ₂ NH ₂	neopentil-amid	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂ 2HCl	61,9 (62,2)	7,6 (7,7)	8,7 (8,7)	200-203
16.	C ₆ H ₁₃ NH ₂	hexil-amid	C ₂₆ H ₃₇ N ₃ O ₂ 2HCl	62,5 (62,9)	7,9 (7,5)	8,4 (8,5)	189-190
17.	C ₆ H ₁₁ CH ₂ NH ₂	ciklohexil-me- til-amid	C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₂ 2HCl	63,5 (63,8)	8,0 (7,7)	8,4 (8,3)	205-207
18.	C ₅ H ₉ NH ₂	ciklopentil- amid	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₂ 2HCl/1/4H ₂ O	62,0 (62,0)	7,3 (7,4)	8,9 (8,7)	213-214
19.	C ₆ H ₁₁ NH ₂	ciklohexil- amid	C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₂ 2HCl	63,0 (63,15)	7,8 (7,5)	8,1 (8,5)	216-219
20.	C ₇ H ₁₃ NH ₂	cikloheptil- amid	C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₂ 2HCl	63,6 (63,8)	7,9 (7,7)	8,0 (8,3)	206-208
21.	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ a	b	C ₃₁ H ₄₁ N ₄ O ₄ 2HCl	61,4 (61,5)	7,3 (7,0)	9,2 (9,25)	

a 8-(amino-etil)-8-azaspiro[4,5]deka-7,9-dion

b A termék 8-(α-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-fenil-acetamido-etil)-8-azaspiro[4,5]deka-7,9-dion volt.

22. Példa

N,N-Dimetil-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propán-amid

Az 1. példa szerinti termék (1,786 g, 5,2 mmól) N-metil-morfolin 20 ml diklór-metánban készült kevert oldatot -30 °C hőmérsékleten nitrogén atmoszférára alatt difenil-foszfinil-kloriddal (1,1 ml, 5,8 mmól) kezeljük. 1 óra eltelte után 25-30 v%-os vízzel készített dimetil-amin oldatot (1,2 ml, kb. 7,5 mmól) adunk, majd az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, és ezen tartjuk 3 órán át. Vákuumban bepároljuk a keveréket és kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél;

etil-acetát). 0,532 szabad bázis formájú terméket kapunk.

A szilárd anyagot forró metanolban (5 ml) oldjuk, majd az oldatot éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk, majd vákuumban bepároljuk. 0,581 g dihidrogén-klorid-só tri-kvadrohidrátot kapunk szintelen kristályok formájában.

Op.: 236-238 °C (bomlik).

Elemanalízis a C₂₂H₂₉N₃O₂·2HCl·3/4H₂O képlet alapján:

számított: C% = 58,2; H% = 7,2; N% = 9,3;
talált: C% = 58,1; H% = 7,4; N% = 9,1.

23. Példa

3-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-N-(fenil-metil)-propán-amid

1,25 g (5,3 mmól) 3. példa szerinti termék, 1,00 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin és 3 csepp ecetsav elegyét visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett nitrogén atmoszférában 40 órán át hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott olajat etil-acetátból átkristályosítjuk. A kristályoknak forró propán-2-olban készült szuszpenzióját éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk. A forró oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és a kivált anyagot szűrjük és propán-2-olal, majd éterral mossuk. 1,94 g terméket kapunk.

Op.: 211–214 °C.

Elemanalízis a $C_{27}H_{31}N_3O_2 \cdot 2HCl$ képlet alapján:
számított: C% = 64,5; H% = 6,6; N% = 8,4;
talált: C% = 64,5; H% = 7,1; N% = 7,9.

24. Példa

N-Ciklohexil-2-fenil-3-[1-[4-(2-pirimidinil)-piperazinil]]-propán-amid

0,90 g (3,9 mmól) 4. példa szerinti termék és 0,95 g (4,0 mmól) N-(2-pirimidil)-piperazin-dihidrogén-klorid 1 mól/literes NaOH-oldatban (0,8 ml) készült oldatát, 10 ml propanolt és 8 csepp ecetsavat tartalmazó elegyet 48 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forralunk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és vákuumban töményítjük. A vizes maradékot vízzel (50 ml) hígítjuk, majd 50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumokat 50 ml vízzel mossuk, majd szárítjuk (magnézium-szulfát). Vákuumban történt bepárlással kapott olajat oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá (tímföld; éter). 0,63 g szabad bázis formájú terméket kapunk szintelen kristályok formájában.

A kristályokat forró propán-2-olban (20 ml) oldjuk, és éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A kapott habot éterben történő eldörzsöléssel kristályosítjuk. 0,67 g dihidrogén-klorid tri-kvadro hidrát-sót kapunk.

Op.: 165–175 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{31}N_3O \cdot HCl \cdot 3/4H_2O$ képlet alapján:
számított: C% = 52,3; H% = 7,6; N% = 15,8;
talált: C% = 62,5; H% = 7,6; N% = 15,6.

25. Példa

3,N-Bisz-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propán-amid

Ezt a vegyületet a 6. példa szerinti eljárásban melléktermékként kapjuk, amennyiben t-butil-amint alkalmazunk anilin helyett. A termék dihidrogén-klorid-trihidrát-sóját szokásos eljárásokkal állítjuk elő.

Op.: 180–190 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{31}H_{38}N_4O_3 \cdot 2HCl - 3H_2O$ képlet alapján:
számított: C% = 58,0; H% = 7,2; N% = 8,7;
talált: C% = 57,9; H% = 7,3; N% = 8,3.

26. Példa

2-Metil-propil-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazi-

nil]]-2-fenil-propionát

1. Lépés

2-Metil-propil-2-fenil-propeonát

Ezt az anyagot a 3. példa szerinti eljárás melléktermékeként kapjuk. 1,03 g terméket kapunk olaj formájában, amelyet további tisztítás nélkül felhasználhatunk a 2. lépésben.

2. Lépés

2-Metil-propil-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propionát

Az 1. lépés szerinti vegyület (0,97 g, 4,7 mmól) és 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin (0,91 g, 4,7 mmól) 10 ml propanolban készült oldatát 90 órán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítva (szilikagél; di-izo-propil-éter) egy olajszerű terméket kapunk. Az olajat propán-2-olban (10 ml) feloldjuk, majd az oldatot éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot éterben eldörzsöljük. 1,173 g anyagot kapunk, amely a termék dihidrogén-klorid-sója.

Op.: 208–212 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{32}N_2O_3 \cdot HCl$ képlet alapján:
számított: C% = 61,4; H% = 7,3; N% = 6,0;
talált: C% = 61,6; H% = 7,6; N% = 5,8.

27. Példa

Etil-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propionát

Ezt a vegyületet a 9. példa szerinti eljárás melléktermékeként kapjuk. A termék dihidrogén-kloridjának az olvadáspontja 220–222 °C, mely anyagot szokásos módszerekkel állítjuk elő.

Elemanalízis a $C_{22}H_{28}N_2O_3 \cdot 2HCl$ képlet alapján:
számított: C% = 59,9; H% = 6,85; N% = 6,35;
talált: C% = 59,5; H% = 6,9; N% = 6,5.

28. Példa

2-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-N-metil-3-fenil-propán-amid

Ezt a vegyületet a 2. példa szerinti vegyület (2,00 g, 5,65 mmól) 1,1'-karbonil-diimidazol (0,92 g, 5,65 mmól) és metil-aminnak megközelítőleg 33 %-os ipari metilált spirituszban készült oldatából (0,58 g, kb. 6,2 mmól) állítjuk elő a 6. példában leírtak szerint. 0,73 g hidrogén-klorid-hidrát sót kapunk kristályok formájában.

Op.: 186,5–188,5 °C (metil-acetát/éter elegyből kristályosítva).

Elemanalízis a $C_{22}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:
számított: C% = 62,6; H% = 7,9; N% = 10,0;
talált: C% = 62,8; H% = 7,6; N% = 10,0.

29. Példa

Etil-2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-3-fenil-propionát

Ezt a vegyületet a 2. példa szerint előállított savból (2,00 g, 5,65 mmól) a 28. példában leírt eljáráshoz

hasonlóan állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy metil-amin helyett feleslegben vett etanolt alkalmazunk. 1,20 g dihidrogén-klorid-kvadrohidrát-sót kapunk kristályok formájában.

Op.: 197–201 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{30}N_2O_3 \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 60,1; H% = 7,1; N% = 6,1;

talált:

C% = 60,2; H% = 7,3; N% = 6,0.

30–36. Példa

Az 5. táblázatban szereplő 3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propán-amidokat a 6. példában leírtak szerint állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy az anilin helyett a táblázatban jelölt aminokat alkalmazzuk.

5. Táblázat

3-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propánamidok

Példa száma	Amin reagens	Amid termék	Képlet	Elemanalízis talált (számított)			Op. (°C)
				C	H	N	
30.	3,3-dimetil-butilamin	(3,3-dimetil)-butilamin	$C_{26}H_{37}N_3O_2 \cdot 2HCl$	62,6	8,0	8,5	187–193
				(62,9)	(7,9)	(8,5)	
31.	ciklopropilamin	ciklopropilamid	$C_{23}H_{29}N_3O_2 \cdot 2HCl$	60,7	7,2	9,2	193–195
				(60,5)	(7,0)	(9,2)	
32.	pirrolidin	c	$C_{24}H_{31}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$	61,4	7,4	9,0	212–213
				(61,3)	(7,2)	(8,9)	
33.	piperidin	d	$C_{25}H_{33}N_3O_2 \cdot 1,75HCl$	63,7	7,5	8,8	191–194
				(63,7)	(7,4)	(8,9)	
34.	hexametilén-imin	e	$C_{26}H_{35}N_3O_2 \cdot 1,5HCl$	65,75	7,9	8,8	203–204
				(65,6)	(7,9)	(8,8)	
35.	ciklooktilamin	ciklooktilamid	$C_{28}H_{39}N_3O_2 \cdot 2HCl$	64,3	7,9	8,0	204–206
				(64,3)	(7,9)	(8,0)	
36.	ciklododecilamin	ciklododecilamid	$C_{32}H_{47}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$	66,0	8,5	7,2	184–188
				(65,9)	(8,6)	(7,2)	

Lábjegyzetek az 5. táblázathoz:

- c 1-[3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propionil]-pirrolidin
d 1-[3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propionil]-piperidin
e 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1-[3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propionil]-1H-azepin.

37. Példa

(S)-N-[2-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etil]-ciklohexán-karbonsav-amid

1,03 g (3,3 mmól) (S)-2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etil-amin 50 ml diklór-metánban készült oldatát ciklohexán-karbonsav-kloriddal (0,5 ml, 3,7 mmól) kezeljük, majd 40 perc eltelté után 0,1 mól/literes nátrium-hidroxid-oldattal (100 ml) mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát), vákuumban bepároljuk, majd a kapott olajat oszlopkromatográfián tisztítjuk (szilikagél; di-izopropil-éter – éter). 0,83 g szabad bázis formájú terméket kapunk fehér kristályok formájában.

A kristályokat forró propán-2-olban oldjuk, éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk, vákuumban bepároljuk, majd a kapott rózsaszín kristályokat vákuumban 70 °C hőmérsékleten 24 órán át szárítjuk. A cím szerinti vegyületet hidrogén-klorid-hidrát formájában kapjuk meg.

Op.: 141–143 °C.

Elemanalízis a $C_{26}H_{35}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 65,6; H% = 8,05; N% = 8,8;

talált: C% = 65,7; H% = 8,0; N% = 9,2.

38. Példa

O-2-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etil-N-ciklohexil-karbamát

1,00 g (3,2 mmól) 2-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etanol és 0,44 g (3,5 mmól) ciklohexil-izocianát 10,0 ml száraz toluolban készült oldatához 0,05 ml tributil-ón-metoxidot adunk. A reakciókeveréket egész éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a szuszpenziót diklór-metánnal kezeljük, és a kapott oldatot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként hexán/etil-acetát oldatot alkalmazunk (alkotók aránya: 2:1–1:2). Fehér szilárd anyagot kapunk, amit etil-acetátban oldunk, majd az oldatot éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk. 1,3 g anyagot kapunk, ami a cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-szemihidráta.

Op.: 182,4–186,3 °C.

Elemanalízis a $C_{26}H_{35}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ képlet

alapján:

számított: C% = 60,1; H% = 7,4; N% = 8,1;

talált: C% = 60,4; H% = 7,2; N% = 8,0.

39. Példa

*O-[2-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-
etil]-N-fenil-karbamát*

A fenti vegyületet a 38. példában leírtak szerint állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy a ciklohexil-izocianátot fenil-izocianáttal helyettesítjük. A terméket dihidrogén-klorid-só formájában kapjuk meg.

Op.: 189,4–191,7 °C.

40. Példa

*2-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etil-
ciklohexán-karboxilát*

1,50 g (3,9 mmól) 2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etanol-dihidrogén-kloridot kezelünk ciklohexán-karbonil-kloriddal, melyet a megfelelő savnak (1,0 g, 7,8 mmól) tionil-kloriddal kloroformban és diizopropil-etilén-aminnak (2,26 g, 17,5 mmól) kloroformban (15 ml) végzett reakciójával kapunk. A nyers terméket kromatográfiásan tisztítjuk, és a kapott olajat acetonitrilben oldjuk, majd éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk. A cím szerinti vegyületet dihidrogén-klorid-só formájában kapjuk.

Op.: 213,2–217,4 °C.

Elemanalízis a $C_{26}H_{34}N_2O_3 \cdot 2HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 63,0; H% = 7,3; N% = 5,7;

talált: C% = 63,0; H% = 7,3; N% = 5,6.

41. Példa

*(S)-1-[2-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-
etil]-3-fenil-karbamid*

0,45 ml (4,2 mmól) fenil-izocianátot adunk (S)-2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etil-aminnak 10 ml száraz tetrahydrofuranban készült oldatához 0 °C hőmérsékleten nitrogén atmoszféra alatt. Az oldatot szobahőmérsékleten melegítjük, majd 18 óra letelte után vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél; éter), metanolban oldjuk, éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A kapott habot etil-acetát/propán-2-ol oldatból átkristályosítjuk. 0,572 g terméket kapunk hidrogén-klorid-só formájában.

Op.: 165–170 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{26}H_{30}N_4O_2 \cdot 1/5/8HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 63,8; H% = 6,5; N% = 11,4;

talált: C% = 63,8; H% = 7,0; N% = 11,1.

42. Példa

*Etil-(S)-N-[2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-
1-fenil-etil]-karbamát*

0,94 g (3,0 mmól) (S)-2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etil-amin 20 ml diklór-etánban készült oldatát 0,4 ml (4,2 mmól) etil-klór-formiáttal kezeljük, majd 4 nap elteltével vákuumban bepároljuk. A maradékot

kromatográfiásan tisztítjuk, etanolban oldjuk, folyamatosan forrásban lévő hidrogén-bromid savval savanyítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A kapott olajat etil-acetát/propán-2-ol oldatból átkristályosítjuk. 0,08 g terméket kapunk dihidrogén-bromid-só formájában.

Op.: 170–180 °C (bomlik).

Elemanalízis a $C_{22}H_{29}N_3O_3 \cdot 2HBr$ képlet alapján:

számított: C% = 48,5; H% = 5,7; N% = 7,7;

talált: C% = 48,6; H% = 6,0; N% = 7,4.

43. Példa

*Metil-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fe-
nil-propionát*

3,40 g (10,0 mmól) 3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propionsav száraz tetrahydrofuranban

(40 ml) készült szuszpenziójához keverés közben 1,62 g (10,0 mmól) 1,1'-karbonil-diimidazolt adunk. A keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd metanolt (40 ml, 32 g, 990 mmól) adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd vákuumban koncentrálna sápadt sárga olajat kapunk. A terméket szilikagélén kromatografáljuk, eluensként étert alkalmazva. 2,37 g cím szerinti vegyületet kapunk szabad bázis formájában. A termék egy részét (0,65 g)

etil-acetátban (30 ml) oldjuk, majd az oldatot éteres hidrogén-kloriddal (5 ml) savanyítjuk. A keveréket vákuumban tömörítjük, a terméket metanolban oldjuk, majd az oldatot vákuumban töményítjük. A terméket acetonitrilben eldörzsöljük. 691 mg cím szerinti vegyületet kapunk dihidrogén-klorid-só formájában.

Op.: 211–212 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{26}N_2O_3 \cdot 2HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 59,0; H% = 6,6; N% = 6,5;

talált: C% = 58,8; H% = 6,9; N% = 6,3.

44. Példa

*N-(1-Etil-propil)-3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazi-
nil]]-2-fenil-propion-amid*

1,36 g (4,0 mmól) 3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propionsav 20 ml száraz tetrahydrofuranban

készült szuszpenziójához keverés közben 649 mg (4,0 mmól) 1,1'-karbonil-diimidazolt adunk. A keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 0,6 ml, 0,45 g (5,1 mmól) 1-etil-propil-amin csepegtetünk hozzá. A keveréket szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd vákuumban koncentrálna kapunk egy fehér, félig szilárd anyagot. A terméket szilikagélén kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot alkalmazva. 0,90 g cím szerinti vegyületet kapunk szabad bázis formájában. A terméket 45

ml etil-acetátban oldjuk, majd az oldatot savanyítva 0,90 g dihidrogén-klorid-0,5 H_2O -hidrátot kapunk.

Op.: 204–208 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{26}N_2O_3 \cdot 2HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 61,1; H% = 7,8; N% = 8,55;

talált: C% = 61,3; H% = 7,8; N% = 8,5.

45. Példa

*4-[3-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-
propionil]-morfolin*

A fenti vegyületet a 44. példában leírtak szerint

állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy 1-etil-propilamin helyett morfolint alkalmazunk. A terméket dihidrogén-klorid-só formájában különítjük el.

Op.: 213–217 °C.

46. Példa

1-[3-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propionil]-azetidin

1,70 g (5 mmól) 3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propionsav 25 ml száraz tetrahydrofuranban készült szuszpenziójához keverés közben 81 g (5 mmól) 1,1'-karbonil-diimidazol adunk. A szuszpenziót szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd 1,12 g (20 mmól) azetidint adunk hozzá részletekben. 21 óra elteltével az oldatot *vákuumban* töményítjük, és a kapott szilárd anyagot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél; etil-acetát). A szabad bázist metanolban oldjuk, az oldatot éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk, majd *vákuumban* bepároljuk, és a kapott szilárd anyagot acetonitrilben eldörzsöljük. 0,25 g terméket kapunk dihidrogén-klorid-kvadro-hidrát formájában.

Op.: 181–184 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{29}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,25H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 60,3; H% = 6,9; N% = 9,2;
talált: C% = 60,4; H% = 7,0; N% = 9,3.

47. Példa

O-[2-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etil]-N-(3-klór-fenil)-karbamát

1,60 g (5,1 mmól) 2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etanol és 0,87 g (5,7 mmól) 3-klór-fenil-izocianát 15 ml diklór-metánban készült oldatához keverés közben 0,10 ml tributil-ón-metoxidot adunk. A keveréket 70 órán át keverjük, szűrjük és a szűrletet *vákuumban* bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél; hexán:etil-acetát = 1:1–1:2). A kapott anyag állás közben megszilárdul. A kapott sápadtfehér anyagot acetonitrilben (10 ml) oldjuk, majd éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk. 1,57 g terméket kapunk 1,8.HCl-só formájában.

Op.: 159,2–163,0 °C.

Elemanalízis a $C_{26}H_{28}N_3O_3Cl \cdot 1,8HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 58,5; H% = 5,6; N% = 7,9;
talált: C% = 58,6; H% = 5,9; N% = 7,9.

48. Példa

1-Etil-3-[2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etil]-karbonát

Etil-klór-formiátot (0,60 g, 5,5 mmól) adunk 1,57 g (5,0 mmól) 2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etanol és 0,56 g (5,5 mmól) trietil-amin 15 ml diklór-metánban készült oldatához. A keveréket 40 órán át keverjük, *vákuumban* bepároljuk, majd a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél; hexán:etil-acetát = 1:1). A kapott olajat 10 ml acetonitrilben oldjuk, majd éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk. 0,41 g terméket kapunk dihidrogén-klorid-só formájában.

Op.: 213–215 °C.

Elemanalízis a $C_{22}H_{28}N_2O_4 \cdot 2HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 57,8; H% = 6,6; N% = 6,1;
talált: C% = 57,6; H% = 6,7; N% = 6,1.

5

49. Példa

2-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etil-benzó-2,4-dioxin-2-il-karboxilát

2,10 g (11,7 mmól) benzo-2,4-dioxin-2-il-karbonsav 10,0 ml tionil-kloridban készült oldatát 1 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett hevítjük, majd a tionil-klorid fölöslegét csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A nyers savkloridot diklór-metánban (10 ml) oldjuk, ezt követően az oldathoz 1,50 g (3,9 mmól) 2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etanol-dihidrogén-kloridnak 5,0 ml diklór-metánban készült oldatát, majd 1,22 g (12,0 mmól) trietil-amint adunk. A keveréket 18 órán át keverjük, szűrjük, majd a szűrletet *vákuumban* bepároljuk. A kapott olajat kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél; hexán:etil-acetát = 1:1–2:3) tisztítjuk acetonitrilben (10 ml) oldjuk, majd éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk. 1,37 g terméket kapunk dihidrogén-klorid-só formájában.

Op.: 202–206 °C.

Elemanalízis a $C_{28}H_{30}N_2O_5 \cdot 2HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 61,4; H% = 5,9; N% = 5,1;
talált: C% = 61,5; H% = 6,0; N% = 5,1.

25

50. Példa

(S)-8-[2-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etil]-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion

1,0 g (3,2 mmól) (S)-2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-amin és 0,543 g (3,2 mmól) 3,3-tetrametilén-glutársav-anhidrid 10 ml piridinben készült oldatának a keverékét nitrogén atmoszféra alatt 21 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett hevítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, majd a keveréket *vákuumban* bepárolva barna olajat kapunk. Az olajnak ecetsav-anhidridben (15 ml) készült oldatát 21 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, szobahőmérsékletre hűtjük és *vákuumban* bepároljuk. A maradékot telített ammóniás vízzel lúgosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk (2 × 50 ml). Az extraktumokat vízzel (100 ml) mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd *vákuumban* bepároljuk. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél; hexán:etil-acetát = 3:2). 0,82 g terméket kapunk szabad bázisként sárga olaj formájában.

Az olajat 5 ml metanolban oldjuk, majd éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk, *vákuumban* bepároljuk, és a kapott kristályokat éterben eldörzsöljük. 0,63 g terméket kapunk dihidrogén-klorid-só formájában.

Op.: 203–206 °C.

Elemanalízis a $C_{28}H_{35}N_3O_3 \cdot 2HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 62,5; H% = 7,1; N% = 8,0;
talált: C% = 62,9; H% = 7,0; N% = 7,9.

55

51. Példa

2,3,4,5,6,7-Hexahidro-1-[2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-3-fenil-propanoil]-1H-azepin
Ezt a vegyületet a 2. példa szerinti savból (20 g

60

5,65 mmól), 1,1'-karbonil-diimidazolból (0,92 g, 5,7 mmól) és hexahidro-1H-azepinből (0,62 g, 6,3 mmól) állítjuk elő a 6. példában leírtak szerint. A nyers terméket kromatográfiásan (szilikagél; hexán:etil-acetát = 1:1) tisztítjuk. 0,96 g terméket kapunk szeszkvihidrogén-klorid-sóként kristályok formájában.

Op.: 195–195,5 °C.

Elemanalízis a $C_{27}H_{37}N_3O_2 \cdot 1/2HCl$ képlet alapján:

számított: C% = 66,1; H% = 7,9; N% = 8,6;
talált: C% = 65,9; H% = 8,0; N% = 8,5.

52. Példa

N-Cikloheptil-2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-3-fenil-propán-amid

Ezt a vegyületet a 2. példa szerinti sav dihidrogén-kloridjából (2,2 g, 4,5 mmól), 1,1'-karbonil-diimidazolból (0,8 g, 4,9 mmól) és cikloheptil-aminből (0,56 g, 4,9 mmól) trietil-amin (1,18 g, 11,7 mmól) jelenlétében állítjuk elő az 51. példában leírtak szerint. 0,91 g terméket kapunk dihidrogén-klorid-sóként fehér kristályok formájában.

Op.: 178,5–181,5 °C.

Elemanalízis a $C_{28}H_{39}N_3O_2 \cdot 2HCl$ képlet alapján:
számított: C% = 64,4; H% = 7,9; N% = 8,0;
talált: C% = 64,1; H% = 7,9; N% = 8,0.

53. Példa

(a) *1-[1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazinil]]-3,3-dimetil-bután-2-ol*

34,5 g (0,16 mól) 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin-hidrogén-klorid, 20 g (0,2 mól) 3,3-dimetil-1,2-epoxi-bután, 20 g trietil-amin és 120 ml acetonnitril keverékét 56 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Ezt követően az elegyet vízzel hígítjuk, majd éterrel extraháljuk. Az extraktumot vízzel (2 × 200 ml) mossuk, szárítjuk (magnézium-szulfát) és vákuumban bepároljuk. A maradékot etanolban (100 ml) és éterben (50 ml) oldjuk, majd az oldatot etanolos hidrogén-kloriddal savanyítjuk. 26,1 g termék válik ki dihidrogén-klorid-só formájában.

Op.: 243–245 °C.

(b) *2-[1-[1-(4-Metoxi-fenil)-piperazinil]-3,3-dimetil]-butil-4-fluor-benzóat*

Az 53. (a) példa szerinti dihidrogén-klorid-sót (1,0 g, 2,7 mmól) trietil-amin (0,4 g, 3,8 mmól) és 4-fluor-benzóil-kloridot (0,6 g, 3,8 mmól) diklór-metánban (15 ml) oldunk, majd az oldatot szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, és vákuumban koncentrálnak. A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél; etil-acetát:hexán = 1:1). A kapott olajat etil-acetátban oldjuk, majd éteres hidrogén-kloriddal savanyítjuk. A cím szerinti vegyület dihidrogén-klorid-sóját kapjuk.

Op.: 232,5–234 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{31}FN_2O_3$ képlet alapján:
számított: C% = 59,1; H% = 6,8; N% = 5,8;
talált: C% = 58,9; H% = 6,9; N% = 5,6.

54. Példa

N-Ciklopropil-2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-3-fenil-propán-amid

Ezt a vegyületet a 2. példa szerinti előállított savból (2,5 g, 7,0 mmól), 1,1'-karbonil-diimidazolból (1,2 g, 7,4 mmól) és ciklopropil-aminből (0,44 g, 7,7 mmól) állítjuk elő az 51. példában ismertetettek szerint. 2,12 g cím szerinti vegyületet kapunk hidrogén-klorid-kvatrohidrát sóként por formájában.

Op.: 169–170,5 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{31}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 66,3; H% = 7,5; N% = 9,7;
talált: C% = 66,3; H% = 7,5; N% = 9,4.

55. Példa

(a) *α-[1-(4-Fenil-piperazinil)]-metil]-benzol-ecet-sav*

1-fenil-piperazin és atropasav etanolban készült oldatát 18 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott szilárd anyagot acetonban eldörzsölve kapjuk a cím szerinti vegyületet.

(b) *N-Ciklopropil-2-fenil-3-[1-(4-fenil-piperazinil)]-propán-amid*

Ezt a vegyületet az 55(a) példa szerinti vegyületből 1,1'-karbonil-diimidazollal és ciklopropil-amminal állítjuk elő a 6. példában leírtak szerint.

56. Példa

N-Ciklohexil-2-fenil-3-[1-[4-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazinil]]-propán-amid

A cím szerinti vegyületet a 4. példa szerinti termék és N-(3-trifluor-metil-fenil)-piperazin propanolban készült oldatának katalizátorként alkalmazott kis mennyiségű ecetsav jelenlétében történő hevítésével kapjuk.

57. Példa

(a) *2-[1-[4-(1-Naftil)-piperazinil]]-1-fenil-etanol*

Sztirol-oxid és 1-(1-naftil)-piperazin acetonnitrilben készült oldatát visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett hevítjük. Vákuumban történő töményítést és kromatográfiás tisztítást (szilikagél; etil-acetát) követően kapjuk a terméket.

(b) *2-[1-[4-(1-Naftil)-piperazinil]]-1-fenil-etil-ciklohexán-karboxilát*

Ezt a vegyületet az 57(a) példa szerinti terméknek ciklohexán-karbonil-kloriddal történő reakciójával kapjuk, amely reakciót a 40. példánál leírtak szerint hajtjuk végre.

58. Példa

(a) *2-[1-[4-(3-Klór-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-etanol*

Sztirol-oxid és 1-(3-klór-fenil)-piperazin 57(a) példa szerinti reakciójával állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

(b) O-[2-[1-[4-(3-Klór-fenil)-piperazinil]]-1-fenil-
etil]-N-fenil-karbamid

A fenti vegyületet a 38. példánál leírtak szerint állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy fenil-izocianátot alkalmazunk ciklohexil-izocianát helyett, illetve az 58(a) példa szerinti vegyületet alkalmazzuk a 2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-fenil-etanol helyett.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati­lag elfogadható savaddíciós sóik – a képletben n jelentése 1 vagy 2,

R jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,

R¹ jelentése arilcsoport vagy nitrogént tartalmazó heteroaril-csoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,

R³ jelentése arilcsoport, 4–8 szénatomos alkilcsoport vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport,

X jelentése –OCOR¹⁰, –CO₂R⁶, –CONR⁵R⁹, –OCO₂R⁶, –NR⁴COR⁶, –OCONHR¹¹, –NHCO₂R⁶, –NR⁴CONHR⁶, –CONHNHR⁶, –CONHOR⁶, (a) vagy (b) képletű csoport, mely képletekben R⁴ és R⁵ jelentése azonosan hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,

R⁶ jelentése –CHR⁷R⁸ csoport, 3–12 szénatomos cikloalkilcsoport vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, ahol R⁷ és R⁸ azonosan hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,

R⁹ jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomos alkilcsoport, amely tercier-alkilcsoporttól eltérő, 3–12 szénatomos cikloalkil-, cikloalkil-(kis szénatomszámú alkil)- vagy 8-azaspiro[4,5]deka-7,9-dion-8-il-(kis szénatomszámú alkil)-csoport (azzal a feltétellel, hogy amikor R³ jelentése aril- vagy aralkilcsoport, R⁹ orto pozícióban halogénatommal, nitro-, trifluor-alkil-, cianocsoporttal, szulfonsavval, szulfonamido-, karboxi-, karbalkoxi-, karboxil-anilino- vagy 4-karboxilamino-benzosulfonamido-csoporttal szubsztituált fenilcsoporttól eltérő, és mikor R⁹ jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, R⁵ hidrogénatom vagy primer vagy szekunder kis szénatomszámú alkilcsoport

vagy R⁵ és R⁹ együtt a közbezárt nitrogénatommal azetidino-, pirrolidino-, piperidino-, hexahidroazepino-, morfolino- vagy piperazino-gyűrűt alkot, melyek adott esetben kis szénatomszámú alkil-, aril- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoporttal szubsztituáltak,

R¹⁰ jelentése 3–12 szénatomos cikloalkil- vagy 2,3-dihidro[1,4]benzodioxinil-csoport, melyek adott esetben kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxicsoporthal vagy halogénatommal szubsztituáltak vagy amikor R³ jelen-

tése egy 4–8 szénatomos alkilcsoport, R¹⁰ aril-csoport is lehet,

R¹¹ jelentése 3–12 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport,

R¹² és R¹³ azonosan kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy a közbezárt szénatommal együtt egy 4–6 szénatomos cikloalkilcsoportot alkotnak,

R¹⁴ jelentése hidrogén-, halogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú alkoxicsoporthal, és

Y jelentése CO- vagy SO₂- azzal a további megkötéssel, hogy

(a) n jelentése 1, ha X jelentése –COOC₂H₅, –CONH₂ vagy –CON(CH₃)₂, R² hidrogén és R³ aril-csoport, és

(b) ha n jelentése 1 és R¹ pirimidinil, akkor X –NR⁴COCHR⁷R⁸ csoporttól eltérő,

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, melyeknél R¹ jelentése egy fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több kis szénatomszámú alkoxicsoporthal, halogénatommal, trifluor-metil-, nitro-, karbalkoxi-, karboxamido-, ciano-, amino-, (kis szénatomszámú alkil)-amino-, vagy (kis szénatomszámú alkil)-amino-csoporttal szubsztituáltak.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, melyeknél ahol R³ jelentése fenilcsoport, amely adott esetben egy vagy több kis szénatomszámú alkoxicsoporthal, halogénatommal, trifluor-metil-, nitro-, karbalkoxi-, karboxamido-, ciano-, amino-, (kis szénatomszámú alkil)-amino- vagy di(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoporttal szubsztituáltak.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, melyeknél X jelentése –CO₂R⁶ vagy –CONR⁵R⁹ csoport – a képletekben R⁶, R⁵ és R⁹ jelentése az 1. igénypontnál megadott.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, melyeknél X jelentése –CONR⁵R⁹ képletű csoport, ahol a képletben R⁵ és R⁹ a közbezárt nitrogénatommal együtt egy azetidino-, pirrolidino-, piperidino-, hexahidroazepino-, morfolino- vagy piperazino-gyűrűt alkot.

6. Az 1. igénypont szerinti 1-{3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propionil}-pirrolidin vagy gyógyászati­lag elfogadható savaddíciós sója.

7. Az 1. igénypont szerinti 1-{3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]]-2-fenil-propionil}-piperidin vagy gyógyászati­lag elfogadható savaddíciós sója.

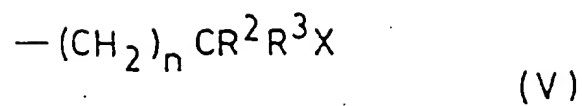
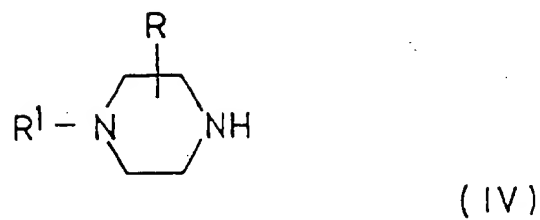
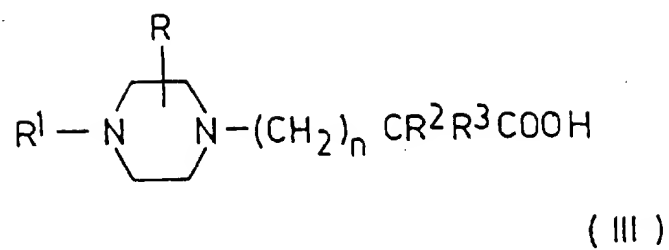
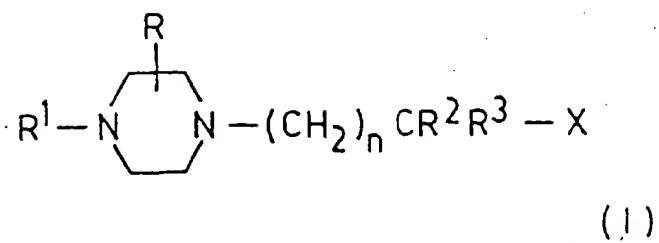
8. Az 1. igénypont szerinti propil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propionát, 3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-N-fenil-propán-amid, 3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid,

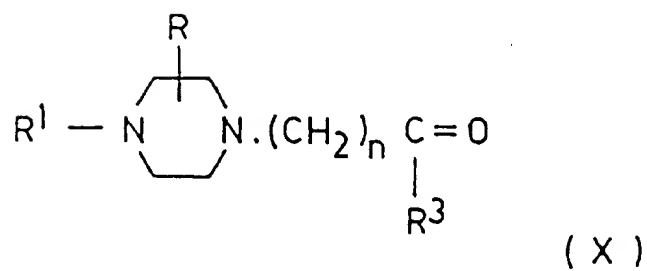
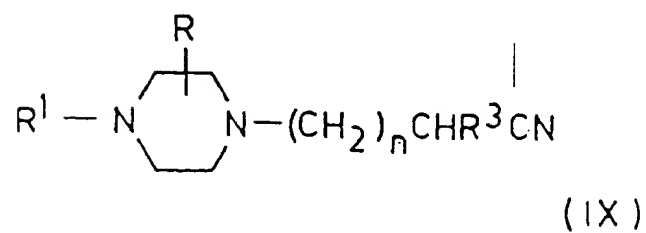
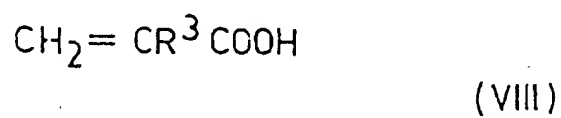
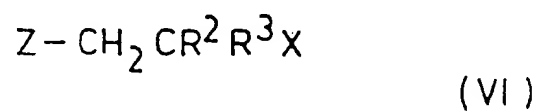
N-metil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid, N-etil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid, N-propil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid,

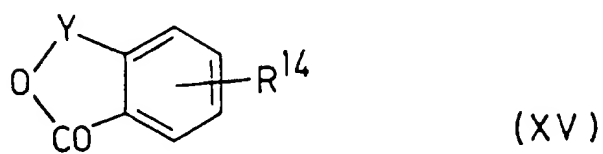
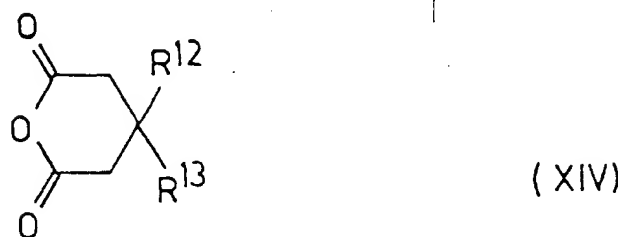
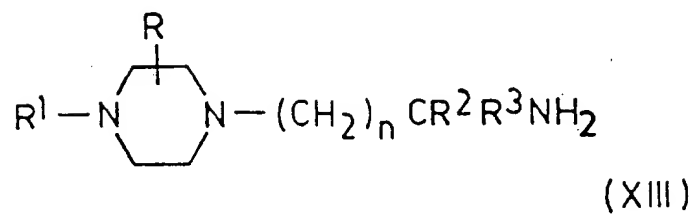
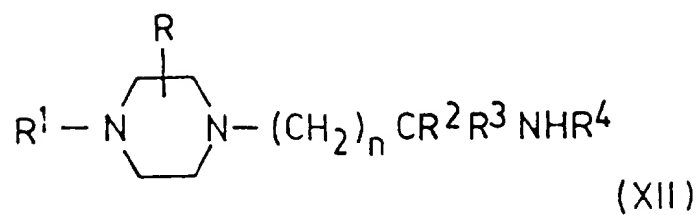
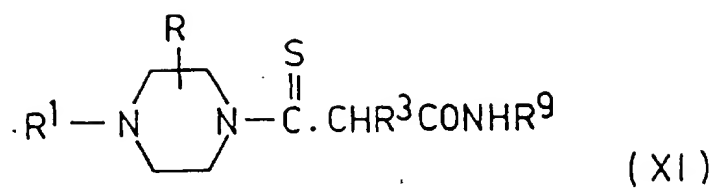
N-butil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid,
 N-izobutil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid,
 N-ciklopropil-metil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid,
 N-neopentil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid,
 N-hexil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid,
 N-ciklohexil-metil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid,
 8-(α -{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil}-fenil-acetamido-etil)-8-azaspiro[4,5]deka-7,9-dion,
 N,N-dimetil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid,
 3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-N-(fenil-metil)-propán-amid,
 N-ciklohexil-2-fenil-3-{1-[4-(2-pirimidinil)-piperazinil]}-propán-amid,
 3.N-bisz-(1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid,
 2-metil-propil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propanoát,
 etil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propanoát,
 2-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil}-N-metil-3-fenil-propán-amid,
 etil-2-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil}-3-fenil-propanoát,
 3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-N-(3,3-dimetil)-butil-2-fenil-propion-amid,
 N-ciklopropil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propán-amid,
 1-{3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propionil}-pirrolidin,
 N-ciklooktil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propion-amid,
 N-ciklododecil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propion-amid,
 (S)-N-{2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-1-fenil-etil}-ciklohexán-karbonsav-amid,
 O-{2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-1-fenil-etil}-N-ciklohexil-karbamát,
 O-{2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-1-fenil-etil}-N-fenil-karbamát,
 2-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-1-fenil-etil-ciklohexán-karboxilát,
 (S)-1-{2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]}-1-fenil-etil}-3-fenil-karbamid,
 etil-(S)-N-{2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-1-fenil-etil}-karbamát,
 metil-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propionát,
 N-(1-etil-propil)-3-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propion-amid,
 4-{3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propionil}-morfolin,
 1-{3-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-propionil}-azetidin,

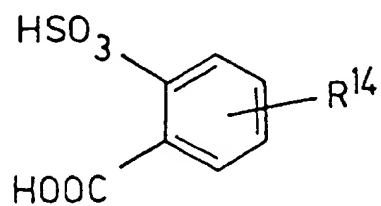
- O-{2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-1-fenil-etil}-N-(3-klór-fenil)-karbamát,
 1-etil-3-{2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-1-fenil-etil}-karbonát,
 5 2-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-2-fenil-etil-benzo-2,4-dioxin-2-il-karboxilát,
 (S)-8-{2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]}-1-fenil-etil}-8-azaspiro[4,5]dekán-7,9-dion,
 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1-{2-[1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil]-3-fenil-propanoil}-1H-azepin,
 10 N-cikloheptil-2-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil}-3-fenil-propán-amid,
 2-{1-[1-(4-metoxi-fenil)-piperazinil]-3,3-dimetil}-butil-4-fluor-benzoát,
 15 N-ciklopropil-2-{1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazinil]-metil}-3-fenil-propán-amid –
 vagy azok savaddíciós sói.
 9. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására *azzal jellemezve*, hogy
 20 a) egy (II) általános képletű amint egy (III) általános képletű savval vagy annak acilező származékával acilezünk – a képletekben R^5 , R^9 , R , R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgyi körben megadott –,
 b) (XII) általános képletű piperazin-alkil-amin-származékot egy R^6 -COOH képletű savval vagy annak egy acilező származékával acilezünk – a képletekben R , R^1 , R^2 , n , R^3 , R^4 és R^6 jelentése a tárgyi körben megadott –,
 25 c) (XIII) általános képletű amint egy (XIV) vagy (XV) általános képletű anhidriddel vagy egy (XVI) általános képletű aciddal reagáltatunk – a képletekben R , R^1 , R^2 , R^3 , n , R^{12} , R^{13} , R^{14} és Y jelentése a tárgyi körben megadott –,
 30 d) egy (III) általános képletű savat egy R^6 OH képletű alkohollal észterezünk – a képletekben R , R^1 , R^2 , R^3 , n és R^6 jelentése a tárgyi körben megadott –,
 35 e) egy (XVII) általános képletű piperazin-alkohol-származékot egy R^{10} COOH általános képletű savval észterezünk – a képletekben R^1 , R^2 , R^3 , n és R^{10} jelentése a tárgyi körben megadott –,
 40 f) egy izocianátot egy (XVII) általános képletű piperazinil-alkohol-származékkal vagy egy (XII) általános képletű piperazin-alkil-amin-származékkal reagáltatunk – a képletekben R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és n jelentése a tárgyi körben megadott –,
 45 g) egy (XVIII) általános képletű piperazin-izocianát-származékot és egy R^6 OH általános képletű alkoholt reagáltatunk – a képletekben R , R^1 , R^2 , R^3 , n és R^6 jelentése a tárgyi körben megadott –,
 50 h) egy (XIII) általános képletű amint egy R^6 OCOHal általános képletű vegyülettel reagáltatunk – ahol a képletekben R , R^1 , R^2 , R^3 , n és R^6 jelentése a tárgyi körben megadott, és Hal jelentése halogénatom –,
 i) egy fentiek szerint kapott (III) általános képletű vegyületet egy NH_2OR^6 általános képletű hidroxilammal vagy egy NH_2NHR^6 általános képletű hidraziddal reagáltatunk – a képletekben R , R^1 , R^2 , R^3 , n és R^6 jelentése a tárgyi körben megadott –,
 55 j) egy (IV) általános képletű piperazin-származékot egy $-(CH_2)_nCR^2R^3X$ -csoport bevitelére alkalmas alkiláló-

- szerrel alkilálunk – a képletekben R , R^1 , R^2 , R^3 , n és X jelentése a tárgyi körben megadott –,
- k) egy (IX) általános képletű nitrilt másodrendű alkohol-
lal reagáltatunk, vagy egy (IX) általános képletű nitrilt
savas hidrolízisnek vetünk alá – a képletben R , R^1 , R^3 5
és n jelentése a tárgyi körben megadott –,
- l) egy (XI) általános képletű kéntartalmú vegyületet de-
szulfurálunk – a képletben R , R^1 , R^3 és R^9 jelentése a
tárgyi körben megadott –,
- m) kívánt esetben savas bázisként kapott (I) általános képle-
tű vegyületet gyógyászati lag elfogadható sóvá alakítjuk,
- n) racém formában kapott (I) általános képletű vegyüle-
tet optikailag aktív enantiomerjeire választjuk szét.
10. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek elő-
állítására, melynél alapvetően az 5–29. példák valame-
lyikében leírtakra hivatkozunk. 15
11. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek elő-
állítására, melynél alapvetően az 30–45. példák vala-
melyikében leírtakra hivatkozunk.
12. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek elő-
állítására, melynél alapvetően az 40–45. példák vala-
melyikében leírtakra hivatkozunk:
13. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, melyeket a 9–12.
igénypontok valamelyike szerinti eljárással állítottunk elő.
14. Gyógyászati készítmény, amely az 1–8. és
13. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános
képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját a gyó-
gyászati készítmények előállításánál szokásosan al-
kalmazott hordozóanyaggal összekeverve tartal-
mazza.
15. Az 1–8. és 13. igénypontok bármelyike szerinti
vegyületek, melyek gyógyszerként alkalmazhatók.

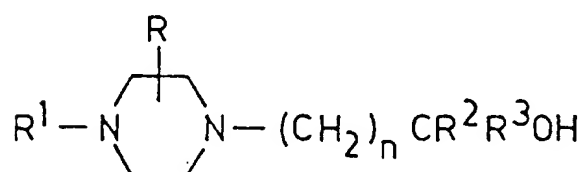




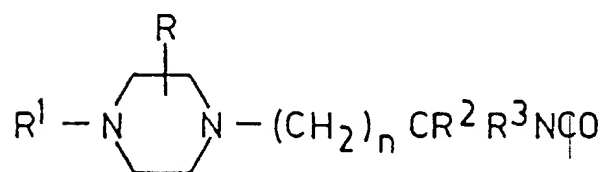




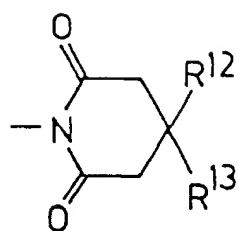
(XVI)



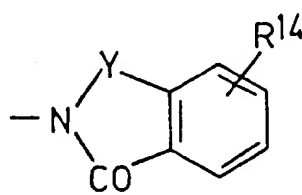
(XVII)



(XVIII)



(a)



(b)

THIS PAGE BLANK (USPTO)